

[Japan. J. Pharmacol., 33, 837 (1983)]

### Studies on the Mechanisms of the Inhibitory Effect of N-5' on Histamine Release from Rat Peritoneal Exudate Cells

TETSUHIRO KUBOTA\*, ARAO UJIE\*, JUN NAITO\*,

MASAYUKI NAKAZAWA\*, AKIHIDE KODA

#### ラット腹腔渗出細胞からのヒスタミン遊離に対するN-5'の抑制作用機序 についての研究

久保田哲弘\*, 氏家新生\*, 内藤 惇\*, 中沢政之\*, 江田昭英

N-5'の腹腔渗出細胞(PEC)からの histamine 遊離抑制作用機序を解明するため, histamine 遊離抑制作用と細胞内 ATP および cAMP レベルとの関係について検討した。特異抗原による感作 PEC からの histamine 遊離は30秒後に極大に達した。これに対して細胞内 ATP および cAMP レベルは30秒後を極大とする減少を示した。N-5'は histamine 遊離を抑制すると同時に細胞内 ATP レベルの減少を抑制した。また, AMP レベルも減少する傾向を示した。6-<sup>14</sup>C-glucose 存在下, 抗原刺激により感作 PEC は無刺激の場合の3倍の<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>を産生したが, N-5'はこの増加を抑制した。N-5'の histamine 遊離抑制作用は glucose の存在の有無に影響されなかった。また, glucose 非存在下, 感作されていない PEC の ATP レベルにも影響を及ぼさなかった。一方, N-5'は ATP 消費酵素である Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase の活性を用量依存的に抑制した。これらの成績から, N-5'は Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase 活性の抑制を介して ATP 消費を阻止し, histamine 遊離を抑制するものと考えられる。

\* キッセイ薬品工業

[Japan. J. Pharmacol., 33, 1205 (1983)]

### Anti-tumor Effect of New 5-Fluorouracil Derivatives and Their Influences on the Immune Response

HIROSHI MORI, ICHIRO NAKATOMI, YUZURU KATO, AKIHIDE KODA

#### 新しい5-fluorouracil 誘導体の制癌作用と免疫応答に及ぼす影響

森 裕志, 中富一郎, 加藤 譲, 江田昭英

すでに我々は,  $\alpha$ -mercaptopropionylglycine ( $\alpha$ -MPG) および sodium dipropylacetate (DPA) が宿主依存性の制癌作用を示すと同時に, 免疫応答を賦活することを報告した。さらには  $\alpha$ -MPG および DPA の関連化合物である (2-n-propyl-n-pentanoyl) glycine (KN-539) が C57BL/6 系マウスに移植した E.L.4 の増殖を抑制することを見出した。そこで, 細胞障害性の制癌作用を有する 5-fluorouracil (5-FU) に DPA あるいは KN-539 を結合した 1-(4-carboxy-n-heptyl)-5-FU (KN-826) および 1-(4-carboxymethylaminocarbonyl-n-heptyl)-5-FU (KN-827) を合成し, 制癌作用および免疫応答に及ぼす影響を検討した。KN-826 に比して KN-827 は制癌作用が強く, 経口投与でも有効であった。KN-827 の制癌作用は N<sub>1</sub>-(2-tetrahydrofuryl)-5-FU (FT-270) の作用の 1/2~1/3 であったが, 末梢血中の白血球数および脾細胞数を減少させなかった。さらに, KN-827 はヒツジ赤血球で免疫されたマウスの脾臓中の hemolytic plaque forming cell (HPFC) を誘導を促進した。これに対して FT-207 および 5-FU は HPFC の誘導ばかりでなく, 脾細胞の数をも明らかに減少させた。